



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 33 404 T2 2005.09.08**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 784 490 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 695 33 404.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US95/12802

(96) Europäisches Aktenzeichen: 95 935 719.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 96/010428

(86) PCT-Anmeldetag: 03.10.1995

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 11.04.1996

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.07.1997

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 18.08.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.09.2005

(51) Int Cl.⁷: **A61L 27/00**

A61L 27/24, A61L 27/26, A61L 27/40

(30) Unionspriorität:

PCT/US94/11209 03.10.1994 WO

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Cohesion Technologies, Inc., Palo Alto, Calif., US

(72) Erfinder:

SIERRA, H., David, Atherton, US

(74) Vertreter:

WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und
Rechtsanwälte, 81541 München

(54) Bezeichnung: DIFERENTIELL BIOABBAUBARE MEDIZINISCHE INPLANTATE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung liegt im allgemeinen Gebiet der Biomaterialien. Genauer gesagt ist diese Erfindung auf biomedizinische Implantate, ihre Zusammensetzung und Verfahren der Herstellung und Verwendung gerichtet.

[0002] Biomaterialien sind für die Implantation in den menschlichen Körper genutzt worden, um als Stützen für die Wund- und Festgewebeheilung zu wirken. Matrizen, die für diesen Zweck nützlich sind, sollten die Fähigkeit besitzen, am Wundort und umgebenden Gewebe anzuhaften und sich diesem anzupassen. Idealerweise sollten sie auch die Akkumulation von Fibroblasten, Endothelzellen und wundheilenden regulativen Zellen erleichtern, um die Anlage rung von Bindegewebe und die Angiogenese zu fördern.

[0003] In der EP-A-0 539 751 wird eine bioabbaubare Polymerzusammensetzung offenbart, zusammengesetzt aus einem thermoplastischen oder wärme härtbaren Polymer, welches zur Bildung einer bioabbaubaren und/oder bioerodierbaren mikroporösen festen oder gelatinösen Polymermatrix fähig ist.

[0004] In der EP-A-0 560 014 wird eine bioabbaubare Folienwundauflage offenbart, gebildet aus einer flüssigen Zusammensetzung von mindestens einem bioabbaubaren/bioerodierbaren thermoplastischen Polymer in einem pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel.

[0005] Das U.S.-Patent Nr. 4 849 285 an Dillon zielt auf eine selbsttragende, agglomerierte Verbund-Makrostruktur, die als chirurgisches Implantat nützlich ist. Die Makrostruktur ist eine Matrix aus Polytetrafluorethylenharz und gehärtetem Silikon, worin sich ein einheitlich verteiltes teilchenförmiges Material befindet. Diese Teilchen haben eine maximale Größe von 2000 Mikrometer und können Hydroxyapatit- oder Tricalciumphosphat sein. Diese spezielle Makrostruktur ist somit ein Verbund aus keramischem teilchenförmigen Material und organischen Biomaterialien, das einheitlich von einem Netzwerk offener Poren durchdrungen ist. Die Poren werden durch Einbau von Natriumchlorid in den Verbund und die darauffol gende Auswaschung im Herstellungsverfahren gebildet.

[0006] Das U.S.-Patent Nr. 4 843 112 an Gerhart et al. richtet sich auf einen Knochenzement, zusammengesetzt aus einer teilchenförmigen, biokompatiblen Calciumphosphatkeramik und einem resorbierbaren Calciumsalz, dispergiert in einer vernetzten, bioabbaubaren Polyestermatrix. Poren werden in der Matrix durch Körperflüssigkeiten gebildet, die kleine Leerstellen oder Hohlräume in der Polymermatrix bilden.

[0007] Das U.S.-Patent Nr. 5 141 522 an Landi et al. beschreibt einen Verbundstoff aus zwei oder mehreren biokompatiblen Polymeren, die für die Reparatur von Säugetierge webe nützlich sind. Eines der Polymeren ist Polytetrafluorethylen (PTFE), welches das verstärkende Bindemittel ist. Eine bioabsorbierbare Komponente, welche ein Lactoncarbonat oder ein Lactid sein kann, ist innerhalb der Struktur des PTFE enthalten und dient zur Steigerung des Einwachsens von Gewebe.

[0008] Zusätzliche Offenbarungen von PTFE-Zusammensetzungen, die als Implantate nützlich sind, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, die U.S.-Patente Nr. 5 141 522, 5 098 779 und 4 863 974. Die PTFE-Komponente dieser Zusammensetzungen dient als eine nicht-absorbierbare mikrofibrilläre strukturelle Stütze. Eine bioabsorbierbare Komponente ist in der strukturellen Stütze enthalten oder diese wird damit beschichtet. Das PTFE wird vor der Implantation der Zusammensetzungen polymerisiert.

[0009] Das U.S.-Patent Nr. 4 373 217 an Draenert zielt auf ein polymeres Implantationsmaterial, welches eine Acrylat-, Polymethacrylat- oder Copolymerbasis besitzt, mit dispergiertem resorbierbarem Tricalciumphosphat von 50 bis 300 Mikrometer mit einem zur Verfügung stehendem Porenvolumen von weniger als 0,1 ml/g. Von diesem teilchenförmigen Material wird gesagt, dass es eine feste Bindung zwischen Implantat und Körpergewebe ermöglicht. Die Resorption von Tricalciumphosphatteilchen auf der Oberfläche des Implantats werden in den Körper resorbiert, um das Knochenwachstum in der angrenzenden gebildeten Porosität zu fördern. Um die Absorption des flüssigen Monomers in das poröse Calciumphosphat zu sichern, ist ein ebenfalls im Körper resorbierbarer Füllstoff zur Füllung der Porenvolumina des Calciumphosphats eingeschlossen.

[0010] Das U.S.-Patent Nr. 4 898 734 an Mathiowitz et al. betrifft ebenfalls ein vorgefertigtes festes polymeres Implantationsmaterial. In eine kontinuierliche polymere Matrix, hergestellt aus z. B. Polyurethan oder Polystyrol, werden Mikrokapseln oder Mikrokugeln eingebettet, welche Material für eine folgende Freisetzung enthalten können. Die Kugeln können aus der Matrix durch Bioerosion entfernt werden. Zur Bildung eines vaskulären Ppropfens werden erodierbare Mikrokugeln innerhalb einer röhrenförmigen, langsamer abbaubaren Polymermatrix eingeschlossen. Die schnelle Erosion der Kugeln führt zu Poren für die Zellkeimung und Vaskularisierung, wobei die Matrix Halt gibt, bis es genügend Zellwachstum gibt, um strukturelle Integrität zu erzeugen.

[0011] Das U.S.-Patent Nr. 4 950 483 an Ksander et al. beschreibt ein Kollagenimplantat, das für die Wundheilung nützlich ist. Das Implantat ist aus Kollagen gefertigt und hat eine Schütt dichte von 0,01 bis

0,03 g/cm³ und es heißt, dass es eine Porengröße besitzt, die ausreicht um das Einwachsen von Zellen zu erlauben. Bioaktive Stoffe wie FGF und TGF-β können in das Implantat eingebaut werden.

[0012] Das U.S.-Patent Nr. 5 077 049 an Dunn et al. zielt auf ein Verfahren zur Wiederherstellung von periodontischem Gewebe. Ein bioabbaubares flüssiges polymerisches System, entworfen zur Bildung einer porösen Struktur, wenn es mit einer Grenzmembran vernetzt wird, wird bei der Defektstelle von Weichteilgewebe verabreicht. Die Poren bilden sich als Ergebnis des wasserlöslichen Materials, das im flüssigen Material enthalten ist. Das flüssige Material, welches in die Defektstelle injiziert wird, stellt ein Trägergerüst bereit, welches mit neuen Knochenzellen gefüllt wird, die graduell das wasserlösliche Polymer ersetzen.

[0013] Das U.S.-Patent Nr. 4 902 295 an Walthall et al. betrifft ein transplantierbares künstliches Gewebe. Das Gewebe wird durch Mischen einer polymerisierenden Matrix mit reversiblen Gelvorläufern in einer wässrigen Lösung mit lebensfähigen Zellen hergestellt. Das Gel, welches Alginat, ein Gummi oder Agarose sein kann, wird dann gelöst, um eine poröse Matrix für die Implantation bereitzustellen.

[0014] Keine der oben beschriebenen Referenzen beschreibt ein biomedizinisches Implantationsmaterial mit einer unterschiedlich abbaubaren Matrix und porös machendem Mittel, wo die Polymerisation in situ auftritt und welches aus einem biopolymeren Material hergestellt ist.

[0015] Somit sieht die Erfindung eine In-situ polymerisierbare Implantat-Zusammensetzung vor, die zur Bildung eines unterschiedlich bioabbaubaren, biomedizinischen Implantats imstande ist, welches für die Implantierung bei einem Patienten nützlich ist, wobei das Implantat Folgendes umfasst:
ein bioabbaubares, biokompatibles Matrixmaterial, das eines oder mehrere aus Kollagen, Fibrin, Fibringen, Gelatine und Mischungen, Kombinationen und Derivaten davon ist; und
ein bioabbaubares, biokompatibles, porös machendes Mittel in der Form eines teilchenförmigen Materials;
wobei das Matrixmaterial eine langsamere Abbaurate aufweist als das porös machende Mittel;
wobei die Polymerisation und Verfestigung des Implantats in situ erfolgen und wobei beim Abbau des porös machenden Mittels ein kontinuierliches poröses Netzwerk innerhalb des Implantats gebildet wird.

Arten der Ausführung der Erfindung

Definitionen

[0016] Wie hierin verwendet, werden bestimmte Begriffe benutzt, die definierte Bedeutungen haben.

[0017] Mit „bioabbaubar“ oder „bioerodierbar“ wenn es auf das porös machende Mittel bezogen ist, ist ein Material gemeint, das sich in situ als Ergebnis des Aussetzens einer wässrigen Umgebung in weniger als einer Woche, vorzugsweise zwischen etwa 1 und 72 Stunden, weiter vorzugsweise zwischen etwa 2 und 12 Stunden auflöst. Die Auflösung kann als Ergebnis einer Reihe verschiedener Mechanismen auftreten wie einfache Diffusion, Hydrolyse, enzymatische Spaltung, Ionenaustausch, Autokatalyse, Osmose, Zersetzung, freie radikalische Spaltung, Strahlungswirkung, thermisches Schmelzen sowie chemische Auflösung. Hydrolyse ist der bevorzugte Mechanismus für den Bioabbau. Als solches ist der Bioabbau des porös machenden Mittels unterscheidbar vom „Auswaschen“ wasserlöslicher Arzneistoffe und Salze, wie teilchenförmiger Calciumsalze, z. B. Tricalciumphosphat, nach Stand der Technik. Typischerweise bilden diese wasserlöslichen Arzneistoffe oder Salze lediglich kleine Leerstellen oder Hohlräume auf der Oberfläche der Matrix im Gegensatz zu dem porösen Netzwerk, welches durch die hierin beschriebenen bioabbaubaren, porös machenden Mittel bereitgestellt wird.

[0018] Mit „langsam bioabbaubar“ oder „langsam bioerodierbar“ in Bezug auf das Matrixmaterial, ist ein Material gemeint, welches sich nicht in situ (oder in einer wässrigen Umgebung) innerhalb einer Woche auflöst, oder sich in einer Dauer ab von etwa 1 Woche bis 24 Monate auflöst, vorzugsweise in einer Periode von zwischen etwa 1 bis 12 Monaten. Es ist auch beabsichtigt, Material wie einen Polyether auszuschließen, welcher nur außerhalb des Bereiches normaler Körpertemperatur und in organischen Lösungsmitteln abbaubar ist. Beispiele dieses Typs von ausgeschlossenem Polyether schließen aliphatische Polyether niederen Molekulargewichts, welche in wässrigen Lösungen von Methanol, Ethanol oder Aceton löslich sind, ein.

[0019] Der Begriff „porös machendes Mittel“ bezeichnet teilchenförmige Materialien, die einschließen, aber nicht beschränkt sind auf Materialien in der Form von massiven oder hohlen Kugeln, extrudierten Stäbchen oder anderer geeigneter Formen. Typischerweise hat das Teilchen einen mittleren Durchmesser von zwischen etwa 10 und 500 µm, noch typischerweise zwischen etwa 20 und 200 µm. Die Teilchen sind im allgemeinen kugelförmig, aber andere Formen wie rhombenförmig, ungleichmäßig, sternförmig und andere Typen kristalliner Formen können verwendet werden. Die Mittel sind in einer Konzentration von mindestens etwa 12 Vol.-% des Matrixmaterials vorhanden, vorzugsweise ist die Konzentration zwischen etwa 12 und 99 Vol.-% des Matrixmaterials, weiter vorzugsweise zwischen etwa 20 und 90 Vol.-% des Matrixmaterials, so dass mit dem Bioabbau des Mittels ein kontinuierliches poröses Netzwerk oder Pfad innerhalb des Implantats gebildet

wird. In einer Ausführungsform werden Komponenten wie Calciumsalze, Alginat, Gummi oder Agarose spezifisch ausgeschlossen.

[0020] Der Begriff „Matrix“ meint den Teil des Implantationsmaterials, der als stützendes Netzwerk wirkt; es ist der langsamere biologisch abbaubare Teil des Implantats.

[0021] Der Begriff „kontinuierliches poröses Netzwerk“ soll ein Netzwerk von Mikroräumen oder ein internes Mikronetzwerk, gebildet durch den biologischen Abbau des porös machenden Mittels, beschreiben. Die Mikroporen sind intern und extern miteinander verbunden, um ein tunnelähnliches System oder Netzwerk innerhalb und durch die Matrix zu bilden.

Das Implantationsmaterial

[0022] Diese Erfindung ist auf ein biomedizinisches Implantat gerichtet, umfassend ein ungiftiges, langsam bioabbaubares biomedizinisches Matrixmaterial und ein ungiftiges, bioabbaubares Material, das als porös machendes Mittel wirkt. Das porös machende Mittel ist in ausreichender Menge und Teilchengröße vorhanden, um zu einem kontinuierlichen porösen Netzwerk innerhalb der Matrix zu führen, nachdem es abgebaut wurde.

[0023] Das Implantat ist biokompatibel und zur Verfestigung und Polymerisierung *in situ* fähig. Weiterhin ist die Matrix langsam bioabbaubar, wie oben definiert, und aus einem Material mit einer langsameren Abbaurate als das porös machende Mittel hergestellt. Abbau- (oder Auflösungs-)raten von bestimmten Substanzen in Wasser sind allgemein zugängliche Information.

[0024] Das Matrixmaterial ist eines oder mehrere von Fibrin, Fibrinogen, Gelatine, einschließlich Analoga (z. B. das Fibrinogenanalog wie PCT WO 94/16085 an Irani für „Hybrid proteins having cross-linking and tissue binding activities“), Mischungen, Kombinationen und Derivaten (z. B. methyliertes Kollagen) der Obengenannten. Die bevorzugten Mischungen der Obengenannten für die Matrix sind eine Fibrin/Kollagen-Matrix in Kombination mit Gelatine als das porös machende Mittel. In einer Ausführungsform werden Polytetrafluorethylen (PTFE), Calciumphosphatkeramiken und Materialien, die für eine Polymerisation *in situ* nicht zugänglich sind, wie Polyethylen, spezifisch als Matrixmaterialien ausgeschlossen.

[0025] Das porös machende Mittel ist biokompatibel und bioabbaubar, wie oben beschrieben. Beispiele porös machender Mittel schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Gelatine, geliertes Kollagen, Kollagen, Fibrin, Fibrinogen, Proteine in festem Zustand,

wie Albuminpulver, abbaubare Polyester (Polymilch- oder Polyglykolsäure), Polyethylenglykol (PEG), Liposome, Lipide mit Emulgatoren, Alginate, Analoga, Mischungen, Kombinationen und Derivate der Obengenannten. Bevorzugte Mischungen der porös machenden Mittel schließen pegulierte (pegulated) Teilchen, Albumin-Mikrokügelchen und Gelatine ein. Die porös machenden Mittel können in festem Zustand vorliegen, so dass sie sich während einer Zeitspanne auflösen, oder sie können verändert werden, so dass sie in einem schlecht löslichen Zustand vorliegen. Dies kann z. B. erzielt werden durch Ändern des pl, z. B. durch Methylierung oder Succinylierung oder durch Konjugation des porös machenden Mittels an Polyethylenglykol (MW 1 bis 50 Kd) oder durch Vernetzung des porös machenden Mittels mit Glutaraldehyd.

[0026] Das Matrixmaterial ist bioabbaubar jedoch mit einer Rate, die langsamere ist als die des porös machenden Mittels. Somit sind Materialien wie PTFE und Knochenersatzstoffe, wie oben beschrieben, spezifisch ausgeschlossen, da diese Materialien nicht absorbierbare, jedoch biokompatible Materialien sind. Zusätzlich ist PTFE nicht zur *in situ*-Polymerisation fähig. Wenn die Matrix aus Kollagen zusammengesetzt ist, wird das Kollagen vorzugsweise nicht chemisch vernetzt, obwohl es vernetzt werden kann, wenn gewünscht.

[0027] Zusätzlich zum Matrixmaterial und dem porös machenden Mittel können die Implantate weiterhin Wachstumsfaktoren einschließen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), transformierender Wachstumsfaktor β (TGF β -1, TGF β -2), (Blut)Plättchen-abgeleiteter Wachstumsfaktor (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB), Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF), Insulin-artige Wachstumsfaktoren (IGF), Tumornekrosefaktoren (TNF), Kolonie-stimulierende Faktoren (CSFs), Nervenwachstumsfaktoren (NGF), Gehirn-abgeleiteter neurotropischer Faktor (BDNF) (Amgen, Thousand Oaks, CA and Regeneron, Inc. Tarrytown, NY), ziliarer neurotropischer Faktor (CNTF) (Amgen, Thousand Oaks, CA and Regeneron, Inc. Tarrytown, NY) und dergleichen, und/oder therapeutische Mittel, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cytokine, Interleukine (IL-1, IL-2) oder andere Co-Faktoren wie Heparin oder Calmodulin, Antibiotika, Antineoplastika und antibakterielle Mittel, um die Geweberebildung weiter zu stimulieren oder zu regulieren oder Sepsis zu kontrollieren.

[0028] Diese Wirkstoffe können in das Matrixmaterial, das porös machende Mittel oder beides eingebaut werden. Wenn das therapeutische Mittel in das porös machende Mittel eingebaut ist, wird es mit einer größeren Rate als das Matrixmaterial freigesetzt.

[0029] Eine wichtige Eigenschaft des Implantats ist,

dass das porös machende Mittel schneller abgebaut wird als das Matrixmaterial. Zum Beispiel können dann, bei Verwendung von Fibrin als Matrix, Polyethylenglykol oder Gelatine, welche in Wasser (und somit *in situ*) schneller abgebaut werden als Fibrin, als das porös machende Mittel verwendet werden. Jedoch kann, wenn Fibrin als das porös machende Mittel verwendet wird, Kollagen als Matrix verwendet werden, da es langsamer abgebaut wird als Fibrin.

Herstellung des Implantats

in situ polymerisierende Systeme

[0030] In einem *in situ*-Polymerisationssystem kann das porös machende Mittel als eine trockene Phase mit der Matrix, die in einer halbfesten, flüssigen oder trockenen teilchenförmigen Phase vorliegen kann, gemischt werden. Ein geeigneter Katalysator oder Co-Faktor kann der Mischung zugesetzt werden, oder das porös machende Mittel selbst kann einen solchen Katalysator oder Co-Faktor enthalten, der die Polymerisation initiiert.

[0031] Fibrin-Verschlußstoffe sind ein Beispiel eines *in situ*-Polymerisationssystems. Fibrin-Verschlußstoffe sind haftende Zwei-Komponenten-Gewebe-systeme, die sich in einer relativ viskosen flüssigen Form befinden, bis beide Komponenten miteinander vermischt werden, und an der Stelle der chirurgischen Applikation zu einem relativ dichten Gel polymerisieren. Thrombin in Kombination mit Ca^{2+} katalysiert die Polymerisation von Fibrinogen, wobei das Fibrinogen in Fibrinpolymer umgewandelt wird. Weiterhin aktivieren Thrombin und Ca^{2+} den Koagulationsfaktor XIII, welcher die kovalente Vernetzung von Fibrin bewirkt. Die Rate des proteolytischen Abbaus des Fibrinpolymerpfropfens wird gesenkt und die mechanische Stabilität wird als Resultat der kovalenten Vernetzung des Polymers gesteigert.

[0032] Der Fibrinpolymerpfropf ist porös, aber nur in einem Bereich von 1 bis 5 Mikrometer im mittleren Durchmesser, zu klein, um zelluläres Einwachsen zu erlauben. Demgemäß wird die Makrophagenaktivität über Zeitspannen erhalten, die länger als optimal für den Abbau und die Neubildung sind, und der Fibrinpolymerpfropf wirkt als Barriere bis die Phagocytose vollendet ist. Wo ein porös machendes Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zugesetzt wird, wird die Gewebeneuanbindung als Ergebnis der kontinuierlichen Bahn, die sich in dem Pfropfen bildet, wobei das porös machende Mittel *in situ* abgebaut wird, verbessert.

[0033] Für Systeme, wo die Matrix aus Fibrin hergestellt ist, können die Teilchen direkt in die Fibrinogenkomponente eingebaut werden, welche in lyophiler Form erhalten wird. Die Teilchen können Alginat, Gelatine, Polyethylenglykol, hohle Kugelchen

aus Polymilchsäure/Polyglykolsäure (PLA/PGA), ein Lipid in einem Emulgatorsystem (z. B. Lecithin, Triton, Laurylsulfat oder Tween 80), Hyaluronsäure und Liposome oder andere Materialien sein, die mit einer Rate abgebaut werden, die schneller ist als die der Fibrinmatrix, und die ein kontinuierliches poröses Netzwerk bilden, nachdem sie abgebaut sind. Die porös machenden Mittel können in trockener oder flüssiger oder halbfester Form eingebaut werden. Alternativ kann das porös machende Mittel kurz vor oder während der Applikation des Systems auf die wiederherzustellende Stelle gemischt werden. In einer anderen Ausführungsform kann Kollagen als das Matrixmaterial der erfindungsgemäßen Implantate verwendet werden. Wenn Kollagen das Matrixmaterial ist, kann das porös machende Mittel vorzugsweise eine wirksame fibrinbildende Menge Thromboplastin (Ortho Diagnostic, Raritan, N. J.) enthalten. Diese Verbundstoffe sind für die Gewebereparatur besonders geeignet oder für die Bewirkung der Hämostase durch Verabreichen einer therapeutischen Menge der Verbundstoffe auf die Wunde oder die zu behandelnde Stelle. Das Teilchenmaterial ist vorzugsweise ein hydrophiles porös machendes Mittel wie Gelatine, geliertes Kollagen, Fibrin, ein Salz oder Polyethylenglykol.

Verwendung des Implantats

[0034] Wenn das Implantat auf einer gewünschten Stelle *in vivo* platziert oder aufgetragen wird, baut sich das porös machende Mittel biologisch relativ schnell ab, womit ein Netzwerk miteinander verbundener Poren hinterlassen wird, um den Einfluß von Gewebe und Flüssigkeit in die Matrix zu erlauben. Die Matrix dient dann als Gerüst für die migrierenden Zellen (z. B. Makrophagen, Fibroblasten und neovaskuläre Endothelzellen) und baut sich ab, wenn diese Zellen Verbundgewebekomponenten für die Neubildung und Regeneration ausbilden.

[0035] Die Verwendung einer Matrix mit einer Komponente, die *in situ* abgebaut wird, verleiht mehrere Vorteile gegenüber konventionellen porösen Implantatkonfigurationen. Erstens neigen poröse Implantate zu einer Volumenschrumpfung aufgrund des Drucks von umgebendem Gewebe, womit die Vorteile der kontrollierten Porengröße minimiert werden und die Menge des Gewebeinwachsens, die stattfinden kann, minimiert wird. Wo jedoch ein porös machendes Mittel, welches *in situ* abgebaut wird, zugesetzt wird, wandern die an der Wundheilung beteiligten Zellen in das Netzwerk und minimieren die Schrumpfung des Implantats.

[0036] Ein weiterer Vorteil eines *in situ* abbauenden porös machenden Mittels ist, dass das porös machende Mittel als ein mechanischer Stabilisator wirkt, was die Bildung eines porösen Netzwerks innerhalb der Matrix erlaubt. Materialien wie Gelatine, beson-

ders vernetzte Gelatine, Calciumalginat oder Fibrin sind besonders nützlich als das porös machende Mittel. Die Vernetzung kann durch den Zusatz von Mitteln wie SPEG (Polyethylenglykolsuccinimidyl), Glutaraldehyd oder Diisocyanat oder dehydrothermisch erreicht werden. Wo Calciumalginat das porös machende Mittel ist, kann das Segmentverhältnis von Guluronsäure/Mannuronsäure für die in vivo-Auflösung über die angestrebte Zeitdauer optimiert werden. Wo Fibrin das porös machende Mittel ist, ist eine große Menge Plasmin ($\geq 0,2$ mg/ml) ebenfalls nützlich, was eine Abbaurate ermöglicht, die proportional zu der Menge des anwesenden Plasminogens ist. Wo Polyethylenglykolteilchen als das porös machende Mittel eingesetzt wird, tritt eine relativ schnelle Auflösung auf (d. h. in weniger als 24 Stunden).

[0037] Ein weiterer Vorteil, den man durch die Nutzung eines in situ bioabbaubaren porös machenden Mittels gewinnt, ist, dass die mechanischen Eigenschaften des Implantats in beiden, vor und nach der Polymerisation, geändert werden können, indem die Viskosität des angewandten Materials nach Maß eingestellt wird und seine mechanische Stabilität in situ verbessert wird. Das porös machende Mittel steigert der Steifigkeitsmodul des Implantats, während es noch relativ ungelöst ist. Mit Eintritt der Auflösung sinkt der Beitrag des porös machenden Mittels zum Modul. Abgelagerte Grundsubstanzen (d. h. Mucopolysaccharide, Glykosaminoglykane, Nectine und andere Proteoglykane) sowie Kollagen und Entzündungszellen werden ausgetauscht, somit bleibt der Status des Moduls insgesamt ungefähr gleich während der Lebensdauer der Matrix.

[0038] Die Abbaurate der Implantatmaterialien wird in Abhängigkeit vom verwendeten Material (PEG – das Schnellste, vernetzte Gelatine – das Langsamste) sowie der relativen Vaskularisierung des Anwendungsorts (Leber – die Schnellste, subkutan – die Langsamste) variieren. Eine Fibrinmatrix wird normalerweise von 5 bis 14 Tagen bestehen, abhängig von der Konzentration, dem Plasminogengehalt und dem anatomischen Gebiet. Höhere Fibrin- und geringere Plasminkonzentrationen senken die Abbauraten. Der Zusatz von Antiproteasen wie ϵ -Amino-n-hexansäure oder Aprotinin verzögern den Abbau weiter. Sobald das Implantat auf die Wundstelle aufgetragen ist, beginnt das porös machende Mittel sich zu lösen. Dies kann in einigen Stunden geschehen, wenn das Mittel Polyethylenglykol ist oder in einigen Tagen, wenn es Calciumalginat ist. Die entstehende Porosität ermöglicht eine feste Verankerung im Wundbett durch als Wirt dienende Fibrinpfpfen, die durch das poröse Netzwerk dringen. Leukozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Fibroblasten wandern dann durch die Poren, zersetzen die Fibrinimplantatmatrix und initiieren die Ablagerung von Grundgewebesubstanzen (z. B. Proteoglykane) und von Kollagen. Als Beispiel können Implantate, die so angefertigt sind, dass sie

während 7 bis 14 Tagen bestehen, im Wundbett von Transplantatspendern, in chronischen Dekubitusgeschwüren, Stellen entfernter Tumore oder Knochen gewebslücken angewandt werden.

[0039] In situ polymerisierende Systeme werden in den wiederherzustellenden Ort durch eine Reihe von Mitteln eingeführt. Sie können direkt auf die Stelle gegossen werden oder mit einem Dispenser, der eine Kontrolle der Menge des Materials im System ebenso wie der bedeckten Fläche erlaubt. Die Implantate können als okklusive oder flüssigkeitsdichte Auflagen oder als Verschlussmittel in anatomischen Bereichen, wo die Verwendung einer vorgefertigten Auflage schwierig wäre, wie bei endoskopischen Verfahren, genutzt werden. Ein Beispiel für ein Dispensergerät ist die DUPLOJECT® Fibrinverschlußmittel spendende Einrichtung (Immuno AG, Wien, Österreich).

[0040] Es ist für den Fachmann ersichtlich, dass die hierin beschriebenen Zusammensetzungen nützlich für die Herstellung von Medikamenten für jeden geeigneten Zweck sind, z. B. die Gewebereparatur oder für die Freisetzung von therapeutischen Mitteln.

Beispiele

Beispiel 1 – Herstellung eines in situ polymerisierenden Fibrinimplantats

[0041] In einer Tuberkulin-Spritze mit einer Nadel vom Maß 20 wird konzentrierter Fibrinogenfaktor XIII (60 mg/ml) in Tris-gepufferter Salzlösung (pH 7,2) mit Polyethylenglykolteilchen (10000 MW, mittlerer Durchmesser 150 μm) auf 50 Vol.-% gemischt.

Beispiel 2 – Herstellung eines in situ polymerisierenden Calciumalginatimplantats

[0042] Calciumalginat-Mikrokugeln (mittlerer Durchmesser 100 μm) wurden wie in Gospodarowicz und Cheng, J. Cell. Physiol. 128: 475–484 (1986) beschrieben, hergestellt. Diese werden in einer Spritze auf 50 Vol.-%, wie in Beispiel 1 beschrieben, zugesetzt.

Beispiel 3 – Herstellung eines in situ polymerisierenden Gelatineimplantats SPEG-vernetzte Gelatine

[0043] 5 ml einer konzentrierten Kollagenauflösung in phosphatgepufferter Salzlösung (pH 7,2, 35 mg/ml, Zyderm I, Collagen Corp, Palo Alto, CA) werden auf 60°C während 1 Stunde im Wasserbad erwärmt und dann auf 37°C zur Herstellung von Gelatine abgekühlt. Phosphatgepufferte Salzlösung wird zur Verdünnung der Gelatinekonzentration auf 15 mg/ml zugesetzt. Ausreichend SPEG wird der Gelatinelösung zugesetzt für eine Endkonzentration von 10 mg/ml. Die Gelatine-SPEG-Lösung lässt man auf

Raumtemperatur kühlen und gelieren. Das Gel wird mit einer Mühle lyophilisiert und pulverisiert. Das Pulver wird gesiebt und Teilchen im Bereich von 20 bis 150 µm mittlerem Durchmesser werden aufgefangen und durch Elektronenstrahlbestrahlung sterilisiert (2,5 Mrad Dosis).

Die Matrix

[0044] Die lyophilisierten SPEG-vernetzten Gelatineteilchen werden mit lyophilisiertem Fibrinogenfaktor XIII in einem 1 : 1 v/v-Verhältnis vermischt. Die pulverisierte Mischung wird in ein duales Kolbenspritzensystem gefüllt, welches beides, das Lyophilat und den rekonstituierenden Puffer, mit Tris gepufferte Salzlösung (TBS), enthält. Zur Rekonstitution der Gelatine-Fibrinogenmischung wird der Kolben nach unten gedrückt, wodurch das Verdünnungsmittel in die das Lyophilat enthaltende Kammer gepresst wird. Nach einigen Minuten Inkubation ist die entstehende Aufschämmung zur Verwendung bereit.

Patentansprüche

1. In-situ polymerisierbare Implantat-Zusammensetzung, die zur Bildung eines unterschiedlich bioabbaubaren, biomedizinischen Implantats imstande ist, welches für die Implantierung bei einem Patienten nützlich ist, wobei das Implantat Folgendes umfasst: ein bioabbaubares, biokompatibles Matrixmaterial, das eines oder mehrere aus Kollagen, Fibrin, Fibrinogen, Gelatine und Mischungen, Kombinationen und Derivaten davon ist; und ein bioabbaubares, biokompatibles, porös machendes Mittel in der Form eines teilchenförmigen Materials; wobei das Matrixmaterial eine langsamere Abbaurate aufweist als das porös machende Mittel; wobei die Polymerisation und Verfestigung des Implantats in situ erfolgt und wobei beim Abbau des porös machenden Mittels ein kontinuierliches poröses Netzwerk innerhalb des Implantats gebildet wird.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das porös machende Mittel Gelatine, geliertes Kollagen, Kollagen, Fibrin, Fibrinogen, ein Protein, abbaubarer Polyester, Polyethylenglykol, Antibiotikum, Silberverbindung, verkapseltes Cytokin, Liposom mit Alginat, ein Lipid mit einem Emulgator oder ein Analogum, ein Derivat oder eine Mischung davon ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, weiterhin umfassend einen Wachstumsfaktor.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei der Wachstumsfaktor TGFβ-1, TGFβ-2, FGF, EGF, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, IGF, TNF, CSF, BDNF, CNTF, NGF oder ein Analogum, eine Mischung oder ein Derivat davon ist.

5. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin umfassend ein therapeutisches Mittel.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei das therapeutische Mittel ein Cytokin, Interleukin, Heparin, Calmodulin, Thromboplastin, Antibiotikum, Antineoplastikum und/oder ein antibakterielles Mittel ist.

7. In-situ polymerisierbare Implantat-Zusammensetzung, die zur Bildung eines unterschiedlich bioabbaubaren biomedizinischen Implantats imstande ist, welches für die Implantierung bei einem Patienten nützlich ist, umfassend:
ein bioabbaubares Fibrin- oder Fibrinogen-Matrixmaterial;
und
ein bioabbaubares, porös machendes Polyethylenglykol-Mittel in der Form eines teilchenförmigen Materials; wobei das Matrixmaterial einen langsamere Abbaurate als das porös machende Mittel aufweist; wobei die Polymerisation und Verfestigung des Implantats in situ erfolgen und wobei beim Abbau des Polyethylenglykols ein kontinuierliches poröses Netzwerk innerhalb des Implantats gebildet wird.

8. Zusammensetzung, wie in mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, für die Verwendung in einem Behandlungsverfahren.

9. Verwendung einer Zusammensetzung, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, für die Herstellung eines Medikaments für die Reparatur bzw. Wiederherstellung von Gewebe.

10. Verwendung nach Anspruch 9, welche der Gewebe-Hämostase dient.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10 für die in-situ-Abgabe eines Chemotherapeutikums oder therapeutischen Mittels.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen